

ACYLHYDRAZONDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG BEI DER HEMMUNG, REGULIERUNG UND/ODER MODULATION DES SIGNALTRANSDUKTION VON KINASEN

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

5 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der zellvolumenregulierten humanen Kinase h-sgk (human serum and glucocorticoid dependent kinase oder SGK) eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen
15 enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung SGK-bedingter Krankheiten.

20 Die SGK mit den Isoformen SGK-1, SGK-2 und SGK-3 sind eine Serin/Threonin-Proteinkinase Familie (WO 02/17893).
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorzugsweise selektive Inhibitoren der SGK-1. Ferner können sie Inhibitoren der SGK-2 und/oder SGK-3 sein.

25 Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen, die die Signaltransduktion der SGK hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von SGK-bedingten Krankheiten und
30 Leiden wie Diabetes (z.B. Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie), Fettsucht, metabolisches Syndrom (Dyslipidämie), systemische und pulmonale Hypertonie, Herzkreislauferkrankungen (z.B. kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz,
35 Arteriosklerose) und Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulosklerose,

Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie, Störung der Elektrolyt-ausscheidung), allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen (z.B. Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermatitis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus Alzheimer).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch das Wachstum von Tumorzellen und Tumormetastasen hemmen und sind deshalb für die Tumorthherapie geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Koagulopathien, wie z.B. Dysfibrinogenämie, Hypoprokonvertinämie, Hämophile B, Stuart-Prower-Defekt, Prothrombin-Komplex-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Hyperfibrinolyse, Immunokoagulopathie oder komplexer Koagulopathien, wie auch bei neuronaler Erregbarkeit, z.B. Epilepsie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch bei der Behandlung eines Glaukoms oder Katarakt therapeutisch eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Behandlung bakterieller Infektionen sowie in einer antiinfektiösen Therapie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit therapeutisch eingesetzt werden.

Die Identifikation von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der SGK spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Insbesondere zeigen sie inhibierende Eigenschaften bei SGK.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.

Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die

5 Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.

10 Zur Identifizierung eines Signalübertragungswegs und zum Nachweis von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Signalübertragungswegen wurden von verschiedenen Wissenschaftlern geeignete Modelle oder Modellsysteme entwickelt, z.B. Zellkulturmodelle (z.B. Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) und Modelle transgener Tiere (z.B. White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Zur Bestimmung bestimmter Stufen
15 in der Signalübertragungskaskade können wechselwirkende Verbindungen genutzt werden, um das Signal zu modulieren (z.B. Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Reagenzien zur Testung kinaseabhängiger Signalübertragungswege in Tieren und/oder Zellkulturmodellen oder in den
20 in dieser Anmeldung genannten klinischen Erkrankungen verwendet werden.

25 Die Messung der Kinaseaktivität ist eine dem Fachmann wohlbekannte Technik. Generische Testsysteme zur Bestimmung der Kinaseaktivität mit Substraten, z.B. Histon (z.B. Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, Seiten 333-338) oder dem basischen Myelinprotein sind in der Literatur beschrieben (z.B. Campos-González, R. und Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, Seite 14535).
30

35 Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als

Substrat mit γ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar.

Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemolumineszenz nachweisbar (Ross et al., Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

15 **STAND DER TECHNIK**

In der WO 00/62781 ist die Verwendung von Arzneimitteln enthaltend Hemmstoffe der zellvolumenregulierten humanen Kinase H-SGK beschrieben.

Benzyliden-benzohydrazide mit antibakterieller Wirkung sind in der WO 02/070464 A2 beschrieben. Die Verwendung von Acylhydraziden zur Behandlung bakterieller Infektionen ist in WO 01/70213 offenbart.

Andere Acylhydrazonderivate, u.a. zur Behandlung von Diabetes-komplikationen, sind in JP 11-106371 offenbart.

Methoxysubstituierte aromatische Acylhydrazonderivate zur Behandlung von Krebs sind von T.Kametani et al. in Yakugaku Zasshi (1963), 83, 851-855 und in Yakugaku Zasshi (1963), 83, 844-847 beschrieben.

Andere aromatische Acylhydrazonderivate als Verstärker von Sedativa und zur Blutdrucksenkung sind in JP 41-20699 offenbart.

Die Verwendung von Kinase-Inhibitoren in der antiinfektiösen Therapie ist von C.Doerig in Cell. Mol. Biol. Lett. Vol.8, No. 2A, 2003, 524-525 beschrieben.

Die Verwendung von Kinase-Inhibitoren bei Fettsucht ist von N.Perrotti in J. Biol. Chem. 2001, März 23; 276(12):9406-9412 beschrieben.

5 In nachstehenden Literaturstellen wird die Verwendung von SGK-Hemmern bei der Krebsbehandlung nahegelegt und/oder beschrieben:

1: Chung EJ, Sung YK, Farooq M, Kim Y, Im S, Tak WY, Hwang YJ, Kim YI, Han HS, Kim JC, Kim MK. Gene expression profile analysis in human
10 hepatocellular carcinoma by cDNA microarray. Mol Cells. 2002;14:382-7.

2: Brickley DR, Mikosz CA, Hagan CR, Conzen SD. Ubiquitin modification of serum and glucocorticoid-induced protein kinase-1(SGK-1). J Biol
15 Chem. 2002;277:43064-70.

3: Fillon S, Klingel K, Warntges S, Sauter M, Gabrysch S, Pestel S, Tanneur V, Waldegger S, Zipfel A, Viebahn R, Haussinger D, Broer S, Kandolf R, Lang F. Expression of the serine/threonine kinase hSGK1 in
20 chronic viral hepatitis. Cell Physiol Biochem. 2002;12:47-54.

4: Brunet A, Park J, Tran H, Hu LS, Hemmings BA, Greenberg ME. Protein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the forkhead
25 transcription factor FKHRL1 (FOXO3a). Mol Cell Biol 2001;21:952-65

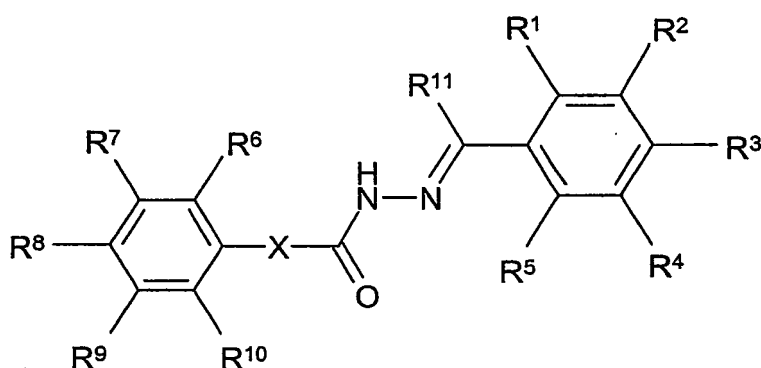
5: Mikosz CA, Brickley DR, Sharkey MS, Moran TW, Conzen SD. Glucocorticoid receptor-mediated protection from apoptosis is associated
30 with induction of the serine/threonine survival kinase gene, sgk-1. J Biol Chem. 2001;276:16649-54.

6: Zuo Z, Urban G, Scammell JG, Dean NM, McLean TK, Aragon I, Honkanen RE. Ser/Thr protein phosphatase type 5 (PP5) is a negative
35 regulator of glucocorticoid receptor-mediated growth arrest. Biochemistry. 1999;38:8849-57.

7: Buse P, Tran SH, Luther E, Phu PT, Aponte GW, Firestone GL. Cell cycle and hormonal control of nuclear-cytoplasmic localization of the serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase, Sgk, in mammary tumor cells. A novel convergence point of anti-proliferative and proliferative cell signalling pathways. J Biol Chem. 1999;274:7253-63.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R^1, R^5 jeweils unabhängig voneinander H, OH, OA, OAc oder Methyl,

$R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ jeweils unabhängig voneinander H, OH, OA, OAc, OCF_3 , Hal, NO_2 , CF_3 , A, CN, OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 , NH_2 oder COOH ,

R^{11} H oder CH_3 ,

A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

X CH_2 , CH_2CH_2 , OCH_2 oder $-\text{CH}(\text{OH})-$,

Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

- 5
R¹ Methyl, OA oder OH,
R⁵ H oder Methyl,
R² H, NO₂ oder Hal,
R⁴ H oder Hal,
10 R³ OH oder OAc,
R⁶ H,
R⁷ OA, H, Hal, OH, CF₃ oder NO₂,
R⁸ H, OH oder Hal,
15 R⁹ H, A, Hal, OSO₂CH₃ oder OH,
R¹⁰ H, A oder Hal,
R¹¹ H oder CH₃,
A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
X CH₂, CH₂CH₂, OCH₂ oder -CH(OH)-,
20 Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

- R¹ OH, OCH₃ oder CH₃,
R⁵ H,
30 R² H,
R⁴ H,
R³ OH,
R⁶ H,
R⁷ OH,
35 R⁸ H, OH oder Hal,
R⁹ H, A, Hal, OSO₂CH₃ oder OH,

R¹⁰ H, A oder Hal,

R¹¹ H oder CH₃,

A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

X CH₂, CH₂CH₂, OCH₂ oder -CH(OH)-,

Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Weiterhin besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

R¹ H, Methyl, OA, OAc oder OH,

R⁵ H, Methyl oder OA,

R² H, NO₂, Hal OA, A oder COOH,

R⁴ H, Hal, A, CF₃, NO₂ oder OA,

R³ OH, OAc, SO₂CH₃, Hal, CF₃, OCF₃, COOH, OA, H, A oder NO₂,

R⁶ H, A oder OA,

R⁷ OA, H, Hal, OH, CF₃, NO₂ oder NH₂,

R⁸ H, OH, OA oder Hal,

R⁹ H, A, Hal, OSO₂CH₃ oder OH,

R¹⁰ H, A, OA oder Hal,

R¹¹ H oder CH₃,

A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

X CH₂, CH₂CH₂, OCH₂ oder -CH(OH)-,

Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der Acylhydrazonderivate

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-2-methoxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid,

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

5 Phenylessigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

(4-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

10 (3,4-Dichlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

m-Tolyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

o-Tolyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

15 (2-Chlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Chlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

20 (4-Fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

25 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2,6-dimethyl-benzyliden)-hydrazid,

30 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-2-methoxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid,

(3-Methylsulfonyloxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

35 (3,5-Dihydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

- (3-Fluor-phenyl)-essigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-acetoxy-2-methoxy-benzyliden)-
hydrazid,
5 (3-Trifluormethyl-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-
benzyliden)-hydrazid,
3-(3-Methoxy-phenyl)-propionsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-
benzyliden)-hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-benzyliden)-hydrazid,
10 (3-Methoxy-phenoxy)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-
hydrazid,
(3-Nitro-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-
hydrazid,
15 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(5-chlor-2-hydroxy-benzyliden)-
hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-nitro-benzyliden)-
hydrazid,
20 2-Hydroxy-2-phenyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-
hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-ethoxy-4-hydroxy-benzyliden)-
hydrazid,
(3-Brom-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-
25 hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-phenyl)-ethyliden]-
hydrazid,
(3,5-Difluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-
30 hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methyl-benzyliden)-
hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-ethoxy-4-hydroxy-benzyliden)-
hydrazid,
35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-6-methyl-
benzyliden)-hydrazid,

(2-Fluor-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

Gegenstand der Erfindung sind auch die Stereoisomeren (E, Z-Isomeren) sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen liegen vorzugsweise in der E-Konfiguration vor.

15

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

20

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

25

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

30

Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

35

Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:

5 verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

10 Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

15 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereo-isomerer Verbindungen.

20 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl.

25 Ac bedeutet Acyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Formyl, Acetyl oder Propionyl.

X bedeutet vorzugsweise CH_2 .

30 R^1 bedeutet vorzugsweise H, Methyl, OA oder OH, besonders bevorzugt OH, OCH_3 oder Methyl.

R^5 bedeutet vorzugsweise H oder Methyl, besonders bevorzugt H.

R^2 bedeutet vorzugsweise H, NO_2 oder Hal, besonders bevorzugt H.

R^4 bedeutet vorzugsweise H oder Hal, besonders bevorzugt H.

35 R^3 bedeutet vorzugsweise OH oder OAc, besonders bevorzugt OH.

R^6 bedeutet vorzugsweise H.

R⁷ bedeutet vorzugsweise OA, H, Hal, OH, CF₃ oder NO₂, besonders bevorzugt OH.

R⁸ bedeutet vorzugsweise H, OH oder Hal.

R⁹ bedeutet vorzugsweise H, A, Hal oder OH.

5 R¹⁰ bedeutet vorzugsweise H, A oder Hal.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden
10 hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man
15 auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort
20 weiter zu den erfindungsgemäßen Verbindungen umsetzt.

Die Ausgangsverbindungen sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

25 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man ein Hydrazid mit einem Aldehyd oder Keton umsetzt.

Bei der Umsetzung mit einem Keton (siehe Beispiel 2) entsteht in der Regel ein Gemisch von (E, Z)-Stereoisomeren, die getrennt werden
30 können.

Die Umsetzung erfolgt nach Methoden, die dem Fachmann bekannt sind. Zunächst erfolgt Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel.

35 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie

Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorform oder
Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol,
n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether,
5 Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol-
monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol),
Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon;
Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF);
Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefel-
10 kohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitrover-
bindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder
Gemische der genannten Lösungsmittel.
Als Lösungsmittel besonders bevorzugt sind Alkohole, wie z.B.
15 Isopropanol oder Ethanol.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen
einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa
-30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 110°, insbesondere
20 zwischen etwa 20° und etwa 100°.

Eine Base der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I kann mit
einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden,
25 beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der
Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes
Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in
Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können
30 anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure,
Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder
Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure,
Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische,
alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder
35 mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure,
Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessig-

5 säure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden.

10 Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall- oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

15 Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

20 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem
25 festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

30 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder
35 Hilfsstoffe.

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

5 So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer
Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-
toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie
z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden herge-
stellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert
und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen
Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise
10 Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungs-
mittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

15 Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben
beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden.
Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum,
Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform
können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein
Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat
20 oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die
Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu
verbessern.

25 Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-,
Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch
eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke,
Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süß-
stoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia,
30 Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol,
Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmier-
mitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natrium-
benzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln
35 gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar,
Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem

beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trocken-
verpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden
und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird
5 hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit
einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und
gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose,
einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlang-
samer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem
10 quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit,
Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt
sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärke-
paste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymer-
15 materialen benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur
Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine
laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in
Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe
von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet
20 werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das
gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungs-
gemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten
Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs-
25 oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden.
Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus
einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymer-
material und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen
30 Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unter-
schiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form
35 von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene
Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen
sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit

geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden.

Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomenzuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die

zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

5 An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische
Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten
ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von
20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak
10 aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die
Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem
Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder
Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen
15 Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische
Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels
verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit
20 Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische
Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten,
25 Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen
Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektions-
lösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die
30 die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden
Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige
sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten
können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfach-
35 dosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht
und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so

daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

5

Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

10

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

15

20

25

30

35

5 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

10 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

(a) einer wirksamen Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

15 und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

20 Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

25 und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

30 VERWENDUNG

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung von SGK-bedingten Krankheiten.

35

Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.
Bevorzugt ist hierbei SGK.

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der SGK durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Diabetes (z.B. Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie), Fettsucht, metabolisches Syndrom (Dyslipidämie), systemische und pulmonale Hypertonie, Herz-Kreislaufkrankungen (z.B. kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz, Arteriosklerose) und Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulosklerose, Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie, Störung der Elektrolytausscheidung), allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen (z.B. Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus Alzheimer).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch das Wachstum von Krebs, Tumorzellen und Tumormetastasen hemmen und sind deshalb für die Tumorthherapie geeignet.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Koagulopathien, wie z.B. Dysfibrinogenämie, Hypoprotektinämie, Hämophile B, Stuart-Prower-Defekt, Prothrombin-Komplex-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Hyperfibrinolyse, Immunkoagulopathie oder komplexer Koagulopathien, wie auch bei neuronaler Erregbarkeit, z.B. Epilepsie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können
10 auch bei der Behandlung eines Glaukoms oder Katarakt therapeutisch eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden ferner Verwendung bei der
15 Behandlung bakterieller Infektionen sowie in einer antiinfektiösen Therapie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit therapeutisch eingesetzt werden.

20 Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von
25 Diabetes, Fettsucht, metabolischem Syndrom (Dyslipidämie), systemischer und pulmonaler Hypertonie, Herzkreislauferkrankungen und Nierenerkrankungen, allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen, Krebs, Tumorzellen, Tumormetastasen, Koagulopathien,
30 neuronaler Erregbarkeit, Glaukom, Katarakt, bakteriellen Infektionen sowie in einer antiinfektiösen Therapie, zur Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit.

35 Bei Diabetes handelt es sich vorzugsweise um Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie.

Bei Herzkreislauferkrankungen handelt es sich vorzugsweise um kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz und Arteriosklerose.

5

Bei Nierenerkrankungen handelt es sich vorzugsweise um Glomerulose, Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie und Störung der Elektrolytausscheidung.

10

Bei Fibrosen und entzündlichen Prozessen handelt es sich vorzugsweise um Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus Alzheimer.

15

ASSAYS

20

Die in den Beispielen beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in den unten beschriebenen Assays geprüft, und es wurde gefunden, dass sie eine kinasehemmende Wirkung aufweisen. Weitere Assays sind aus der Literatur bekannt und könnten vom Fachmann leicht durchgeführt werden (siehe z.B. Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

25

30

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an

35

Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

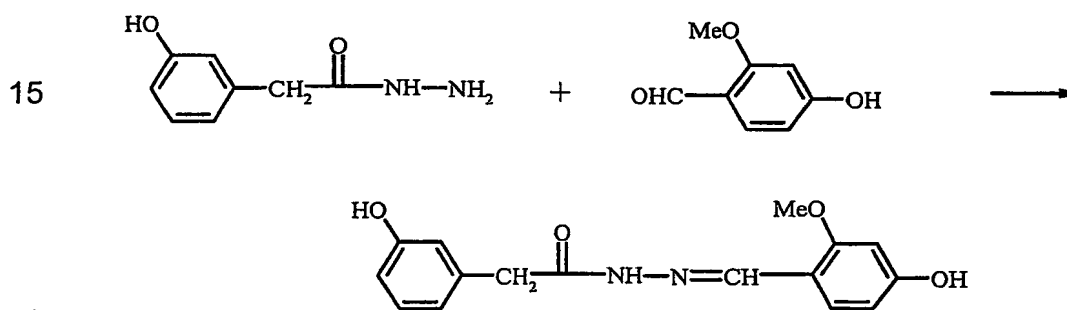
Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+

FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn nichts anderes angegeben)

Beispiel 1

Die Herstellung von (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid ("1") erfolgt analog nachstehendem Schema:



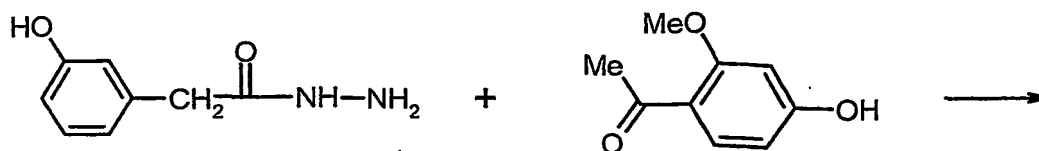
4-Hydroxy-2-methoxybenzaldehyd (5,5 g) und (3-Hydroxyphenyl)-essigsäurehydrazid (6 g) werden für 2 h in 200 ml *i*-PrOH unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird für eine weitere Stunde bei RT gerührt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus MeCN umkristallisiert. Ausbeute: 8,13 g (75 %); F. 205 °C.

Beispiel 2

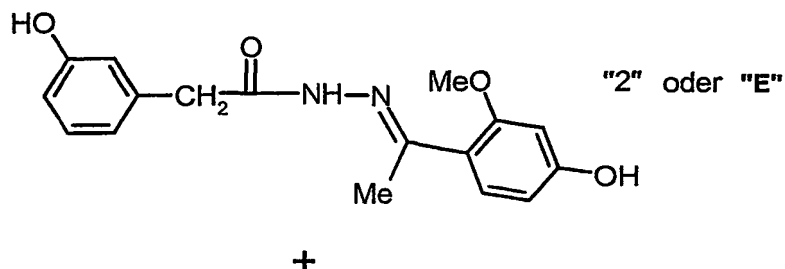
30

Die Herstellung von (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-2-methoxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid ("2", "3") erfolgt analog nachstehendem Schema:

35

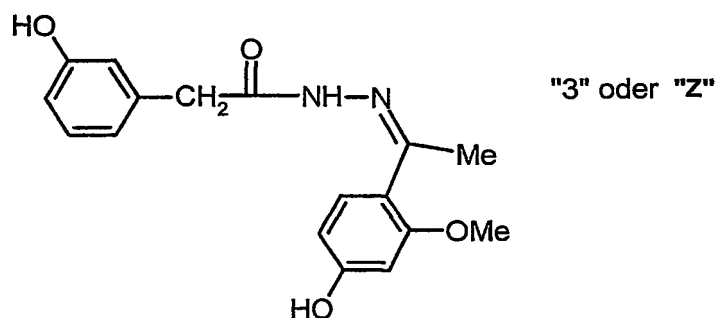


5



10

15



20

25

1-(4-Hydroxy-2-methoxyphenyl)-ethanon (680 mg) und (3-Hydroxyphenyl)-essigsäurehydrazid (665 mg) werden in 15 ml EtOH für 4 Tage auf 70 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt, das Lösungsmittel wird abgezogen und mit MeCN kristallisiert.

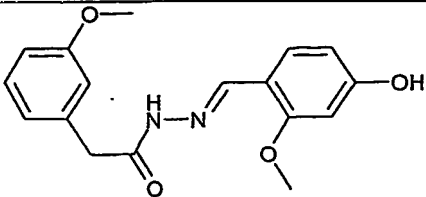
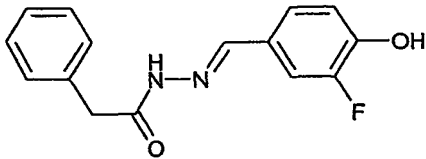
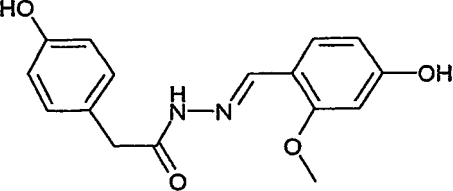
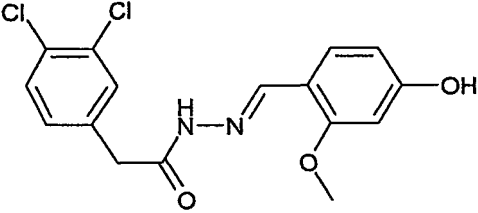
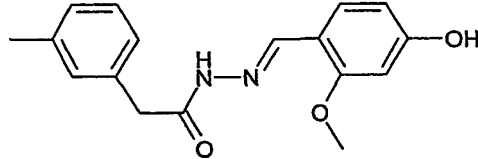
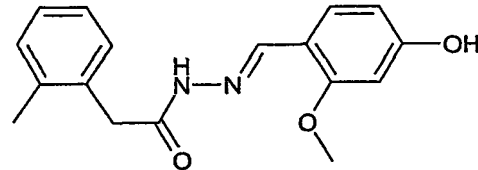
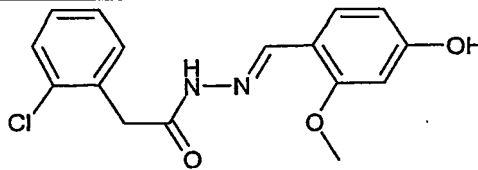
30

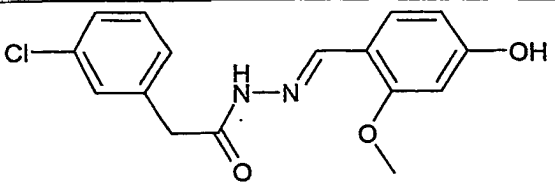
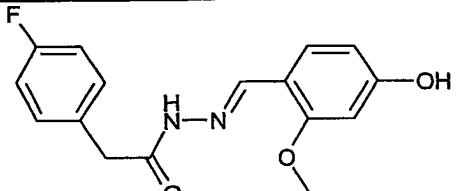
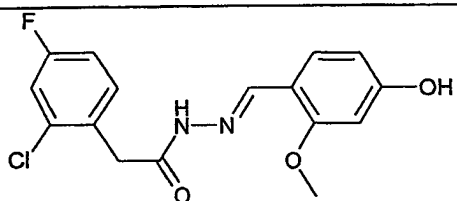
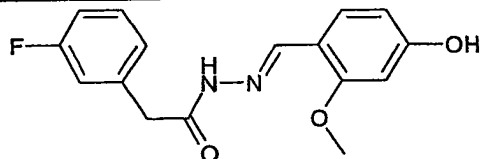
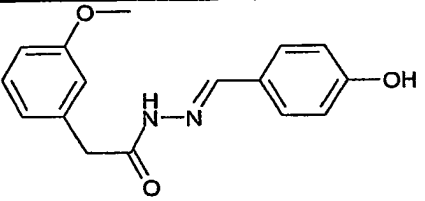
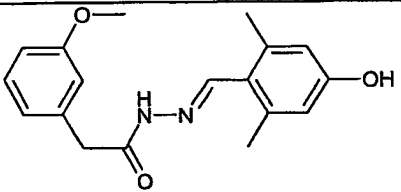
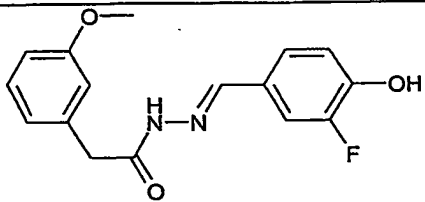
Ausbeute: unpolare Substanz "2" (E-Konfiguration wurde mittels 2D-NMR ermittelt) 120 mg (9 %), F. 142°, und polare Substanz "3" (Z-Konfiguration wurde mittels 2D-NMR ermittelt) 50 mg (4 %), F. 180°.

Analog Beispiel 1 oder 2 erhält man die nachstehenden Verbindungen

35

Nr.	Strukturformel	F. [°C]
-----	----------------	---------

4		166-167
5		207
6		224
7		232-233
8		207-208
9		119-120
10		134-135

5	11		121-122
10	12		184-185
15	13		242-243
20	14		111-112
25	15		162-163
30	16		172-173
35	17		190-191

5

10

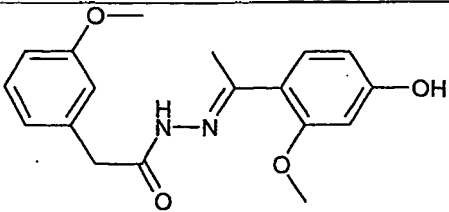
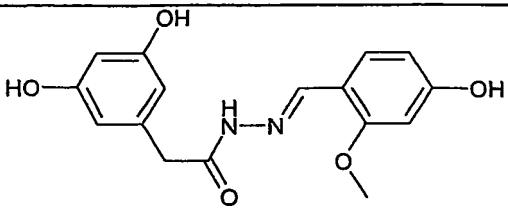
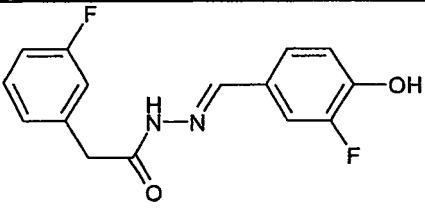
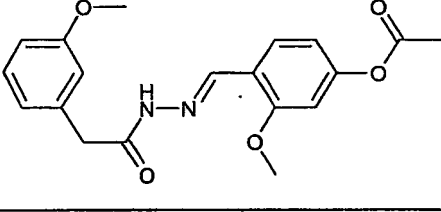
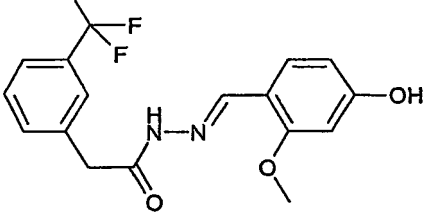
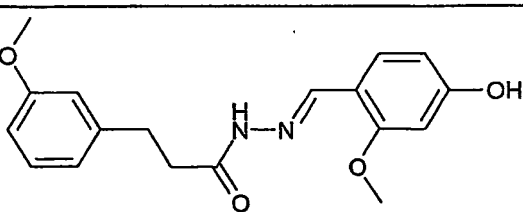
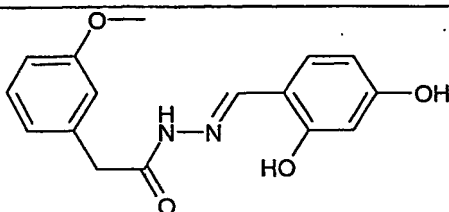
15

20

25

30

35

18		160-162
19		246 (Zersetzung)
20		193-194
21		147-148
22		203-204
23		159-160
24		205-206

5

10

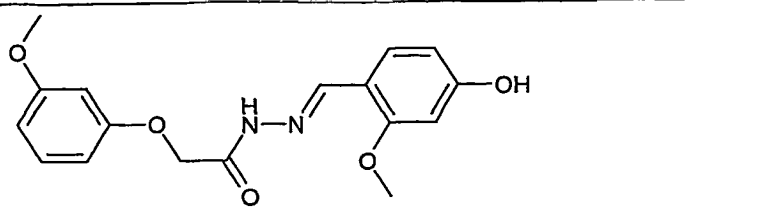
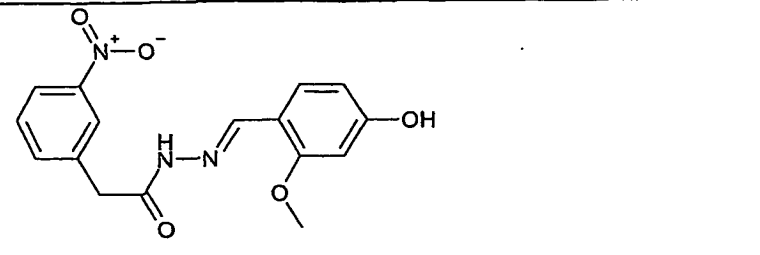
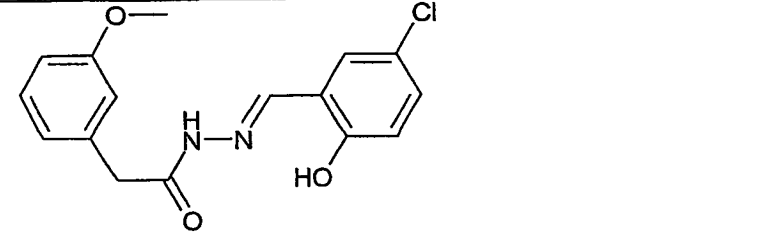
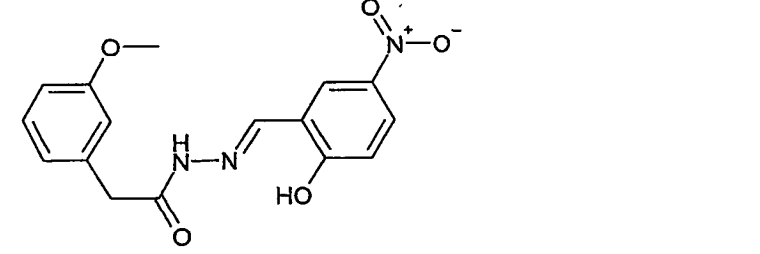
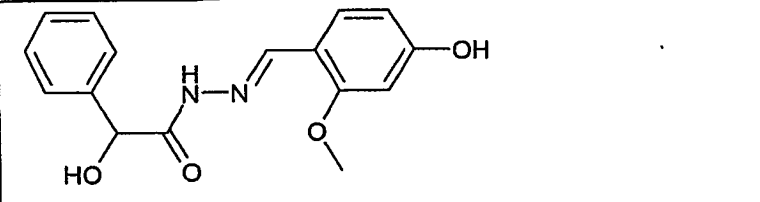
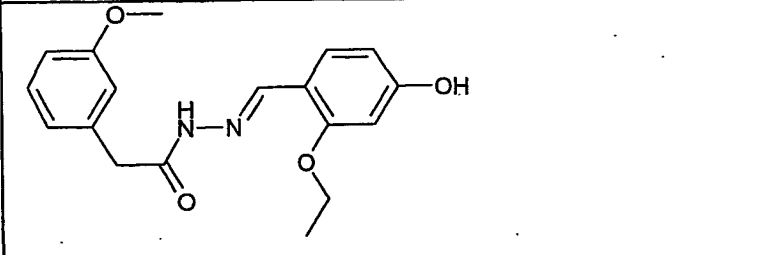
15

20

25

30

35

25		173-174
26		240-241
28		178-179
29		198-199
30		217-218
31		

5

10

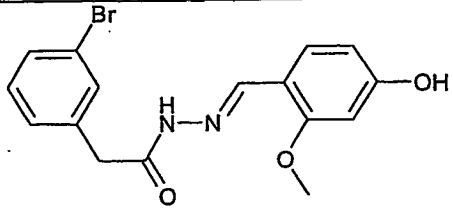
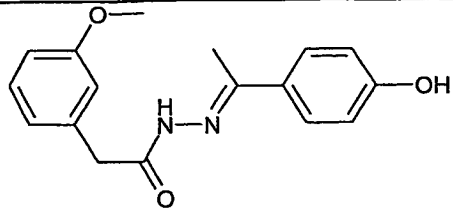
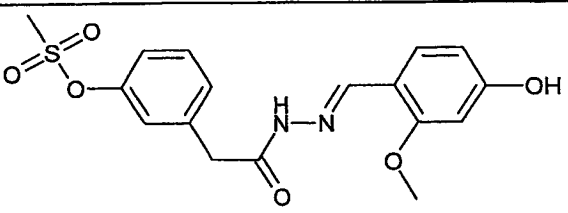
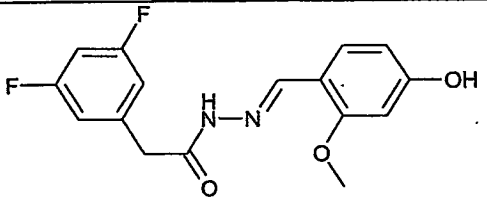
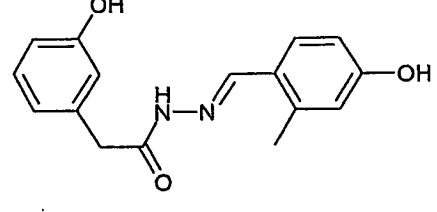
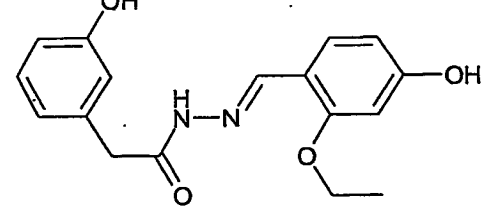
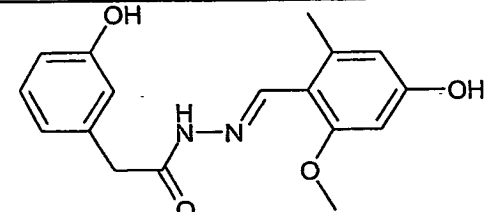
15

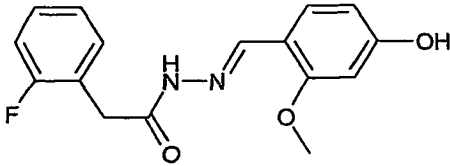
20

25

30

35

33		214-215
34		162-164
35		132
36		224-225
37		203-204
38		190-192
40		194-195

41		213-215
----	---	---------

5

Analog Beispiel 1 oder 2 erhält man die nachstehenden Verbindungen

- 10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-benzyliden)-hydrazid (42), F. 181-183;
 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-chlor-benzyliden)-hydrazid (43), F. 196-197;
 15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-Methylsulfonyl-benzyliden)-hydrazid (44), F. 196-197;
 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,6-dimethyl-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (45), F. 208-209;
 20 (3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (46), F. 239-240;
 (2,3-Dimethoxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (47), F. 192-193;
 (3-Amino-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (48), F. 210-211;
 25 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid (49), F. 222-230;
 (2-Methyl-3-methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (50), F. 205-207;
 30 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-brom-benzyliden)-hydrazid (51), F. 216-217;
 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-iod-benzyliden)-hydrazid (52), F. 229-230;
 35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-brom-5-chlor-benzyliden)-hydrazid (53), F. 208-209;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-tert.-butyl-benzyliden)-hydrazid (54), F. 162-163;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-brom-benzyliden)-hydrazid (55), F. 209-210;

5 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-trifluormethoxy-benzyliden)-hydrazid (56), F. 184;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methoxy-5-nitro-benzyliden)-hydrazid (57), F. 153-154;

10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (58), F. 186-187;

(3-Ethoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid (59), F. 176-177;

15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3,5-dichlor-benzyliden)-hydrazid (60), F. 205-206;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-iod-benzyliden)-hydrazid (61), F. 216-217;

20 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-nitro-benzyliden)-hydrazid (62), ab ca. 200° langsame Zersetzung;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzyliden)-hydrazid (63), F. 207-208;

25 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-fluor-benzyliden)-hydrazid (64), F. 217-218;

(3,5-Difluor-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid (65), F. 247-248;

(3-Fluor-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid (66), F. 251-252;

30 Phenyl-essigsäure-(2-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid (67), F. 239-240;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid (68), F. 202-204;

35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(2,4-dihydroxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid (69), F. 174;

- (3-Methyl-5-methoxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid (70), F. 217-219;
- (3,5-Dihydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid (71), ab ca. 278° langsame Zersetzung;
- 5 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-carboxy-benzyliden)-hydrazid (72), F. 330;
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,3-dimethyl-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (73), F. 226-228;
- 10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (74), F. 238-239;
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (75), F. 224;
- 15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-acetoxy-benzyliden)-hydrazid (76), F. 125-126;
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (77), F. 188-189;
- 20 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methoxy-benzyliden)-hydrazid (78), F. 185;
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-methoxy-benzyliden)-hydrazid (79), F. 180;
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-nitro-benzyliden)-hydrazid (80), F. 229-230;
- 25 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methyl-benzyliden)-hydrazid (81), F. 204-205;
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-nitro-benzyliden)-hydrazid (82), F. 183;
- 30 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-6-methoxy-benzyliden)-hydrazid (83), F. 192-193;
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-methyl-benzyliden)-hydrazid (84), F. 205-206;
- 35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3-brom-benzyliden)-hydrazid (85), F. 226-227;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-tert.-butyl-benzyliden)-
hydrazid (86), F. 189-190;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-methyl-benzyliden)-
hydrazid (87), F. 191-192;

5 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-nitro-5-brom-
benzyliden)-hydrazid (88), F. 240-241;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-methyl-5-chlor-
benzyliden)-hydrazid (89), F. 232-234;

10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,6-dimethoxy-benzyliden)-hydrazid
(90), F. 181;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-fluor-benzyliden)-
hydrazid (91), F. 160-161;

15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-brom-5-nitro-
benzyliden)-hydrazid (92), F. 214-241,5;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-
hydrazid (93), F. 198;

20 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-methoxy-6-methyl-
benzyliden)-hydrazid (94), F. 192;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-acetoxy-6-methyl-
benzyliden)-hydrazid (95), F. 203-205;

25 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-brom-benzyliden)-
hydrazid (96), F. 204-205;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3-chlor-4-hydroxy-benzyliden)-
hydrazid (97), F. 209-210;

30 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-brom-5-methoxy-
benzyliden)-hydrazid (98), F. 189-190;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4,6-trimethyl-benzyliden)-hydrazid
(99), F. 168-169;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyliden)-
hydrazid (100), F. 236-237;

35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-3-nitro-benzyliden)-
hydrazid (101), F. 198;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4,5-trimethoxy-benzyliden)-
hydrazid (102), F. 235,5-236;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-5-brom-benzyliden)-
hydrazid (103), F. 194-195;

5 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-3-ethoxy-benzyliden)-
hydrazid (104), F. 181,5;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-nitro-benzyliden)-
hydrazid (105), F. 167-169;

10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-3-carboxy-benzyliden)-
hydrazid (106), F. 262-263 (Zersetzung);

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methoxy-5-brom-
benzyliden)-hydrazid (107), F. 177;

15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-carboxy-benzyliden)-hydrazid
(108), F. 295-298 (Zersetzung);

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dimethyl-benzyliden)-hydrazid
(109), F. 192,5;

20 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methyl-benzyliden)-hydrazid (110),
F. 171-172;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-trifluormethyl-benzyliden)-hydrazid
(111), F. 201;

25 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-trifluormethoxy-benzyliden)-
hydrazid (112), F. 175;

(3-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methyl-
benzyliden)-hydrazid (113), F. 152-156;

30 (3-Hydroxy-2-methyl-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methyl-
benzyliden)-hydrazid (114), F. 225-227;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4,6-dimethoxy-
benzyliden)-hydrazid (115), F. 203-204.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes
10 Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt
15 erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes, 20 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese
25 Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.
35

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

5

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

10

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

15

20

25

30

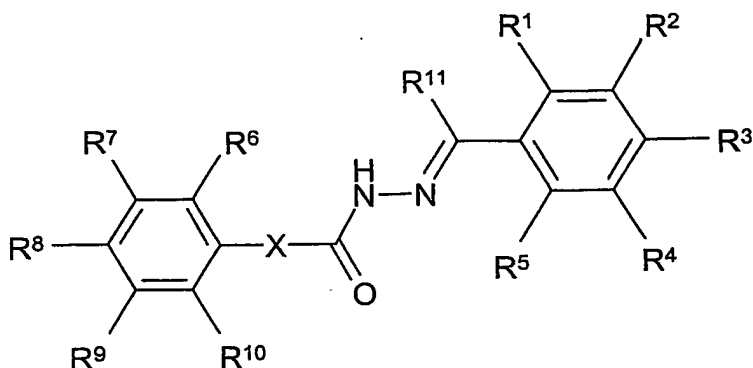
35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



15

worin

R^1, R^5 jeweils unabhängig voneinander H, OH, OA, OAc oder Methyl,

20

$R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ jeweils unabhängig voneinander H, OH, OA, OAc, OCF_3 , Hal, NO_2 , CF_3 , A, CN, OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 , NH_2 oder $COOH$,

R^{11} H oder CH_3 ,

A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

X CH_2 , CH_2CH_2 , OCH_2 oder $-CH(OH)-$,

25

Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

35

R^1 H, Methyl, OA, OAc oder OH,

R^5 H, Methyl oder OA,

	R ²	H, NO ₂ , Hal OA, A oder COOH,
	R ⁴	H, Hal, A, CF ₃ , NO ₂ oder OA,
	R ³	OH, OAc, SO ₂ CH ₃ , Hal, CF ₃ , OCF ₃ , COOH, OA, H, A oder NO ₂ ,
5	R ⁶	H, A oder OA,
	R ⁷	OA, H, Hal, OH, CF ₃ , NO ₂ oder NH ₂ ,
	R ⁸	H, OH, OA oder Hal,
	R ⁹	H, A, Hal, OSO ₂ CH ₃ oder OH,
10	R ¹⁰	H, A, OA oder Hal,
	R ¹¹	H oder CH ₃ ,
	A	Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
	X	CH ₂ , CH ₂ CH ₂ , OCH ₂ oder -CH(OH)-,
15	Hal	F, Cl, Br oder I,
	bedeuten,	
	sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate	
	und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen	
20	Verhältnissen.	

	3.	Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin
	R ¹	Methyl, OA oder OH,
	R ⁵	H oder Methyl,
25	R ²	H, NO ₂ oder Hal,
	R ⁴	H oder Hal,
	R ³	OH oder OAc,
	R ⁶	H,
30	R ⁷	OA, H, Hal, OH, CF ₃ oder NO ₂ ,
	R ⁸	H, OH oder Hal,
	R ⁹	H, A, Hal, OSO ₂ CH ₃ oder OH,
	R ¹⁰	H, A oder Hal,
	R ¹¹	H oder CH ₃ ,
35	A	Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
	X	CH ₂ , CH ₂ CH ₂ , OCH ₂ oder -CH(OH)-,

Hal F, Cl, Br oder I,
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

5

4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin

10

R¹ OH, OCH₃ oder Methyl,

R⁵ H,

R² H,

R⁴ H,

R³ OH,

15

R⁶ H,

R⁷ OH,

R⁸ H, OH oder Hal,

R⁹ H, A, Hal, OSO₂CH₃ oder OH,

20

R¹⁰ H, A oder Hal,

R¹¹ H oder CH₃,

A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

X CH₂, CH₂CH₂, OCH₂ oder -CH(OH)-,

Hal F, Cl, Br oder I,

25

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

30

5. Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-
benzyliden)-hydrazid,

35

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-2-methoxy-
phenyl)-ethyliden]-hydrazid,

- (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
Phenylessigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
5 (4-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
(3,4-Dichlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
m-Tolyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
10 o-Tolyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
(2-Chlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Chlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-
15 hydrazid,
(4-Fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
20 (3-Fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
25 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2,6-dimethyl-benzyliden)-hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
30 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-2-methoxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid,
(3-Methylsulfonyloxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
35 (3,5-Dihydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Fluor-phenyl)-essigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-acetoxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

5 (3-Trifluormethyl-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

3-(3-Methoxy-phenyl)-propionsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

10 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Methoxy-phenoxy)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

15 (3-Nitro-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(5-chlor-2-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

20 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-nitro-benzyliden)-hydrazid,

2-Hydroxy-2-phenyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

25 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-ethoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Brom-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

30 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid,

(3,5-Difluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methyl-benzyliden)-hydrazid,

35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-ethoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
- (2-Fluor-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- 5 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-chlor-benzyliden)-hydrazid,
- 10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-Methylsulfonyl-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,6-dimethyl-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- 15 (3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- (2,3-Dimethoxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Amino-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- 20 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
- (2-Methyl-3-methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- 25 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-brom-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-iod-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-brom-5-chlor-benzyliden)-hydrazid,
- 30 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-tert.-butyl-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-brom-benzyliden)-hydrazid,
- 35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-trifluormethoxy-benzyliden)-hydrazid,

- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methoxy-5-nitro-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- 5 (3-Ethoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3,5-dichlor-benzyliden)-hydrazid,
- 10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-iod-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-nitro-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzyliden)-hydrazid,
- 15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-fluor-benzyliden)-hydrazid,
- (3,5-Difluor-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
- 20 (3-Fluor-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
- Phenyl-essigsäure-(2-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid,
- 25 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(2,4-dihydroxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid,
- (3-Methyl-5-methoxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
- 30 (3,5-Dihydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-carboxy-benzyliden)-hydrazid,
- 35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,3-dimethyl-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- 5 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-acetoxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
- 10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-nitro-benzyliden)-hydrazid,
- 15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methyl-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-nitro-benzyliden)-hydrazid,
- 20 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-6-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-methyl-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3-brom-benzyliden)-hydrazid,
- 25 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-tert.-butyl-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-methyl-benzyliden)-hydrazid,
- 30 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-nitro-5-brom-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-methyl-5-chlor-benzyliden)-hydrazid,
- 35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,6-dimethoxy-benzyliden)-hydrazid,

- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-fluor-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-brom-5-nitro-benzyliden)-hydrazid,
- 5 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-methoxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
- 10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-acetoxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-brom-benzyliden)-hydrazid,
- 15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3-chlor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-brom-5-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4,6-trimethyl-benzyliden)-hydrazid,
- 20 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-3-nitro-benzyliden)-hydrazid,
- 25 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4,5-trimethoxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-5-brom-benzyliden)-hydrazid,
- 30 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-3-ethoxy-benzyliden)-hydrazid,
- (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-nitro-benzyliden)-hydrazid,
- 35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-3-carboxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methoxy-5-brom-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-carboxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dimethyl-benzyliden)-
5 hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methyl-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-trifluormethyl-benzyliden)-
hydrazid,
10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-trifluormethoxy-benzyliden)-
hydrazid,
(3-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
15 (3-Hydroxy-2-methyl-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzyliden)-hydrazid,
20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 25 6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1-5 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
- 30 7. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1-5, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe
35 von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei es sich bei der Kinase um SGK handelt.
- 5 9. Verwendung nach Anspruch 8 von Verbindungen gemäß Anspruch 1-5, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der SGK durch die
- 10 Verbindungen nach Anspruch 1-4 beeinflusst werden.
10. Verwendung nach Anspruch 9 von Verbindungen gemäß Anspruch 1-5, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
- 15 Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Diabetes, Fettsucht, metabolischem Syndrom (Dyslipidämie), systemischer und pulmonaler Hypertonie, Herz-Kreislauf-erkrankungen und Nierenerkrankungen, allgemein bei jeglicher
- 20 Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen, Krebs, Tumorzellen, Tumormetastasen, Koagulopathien, neuronaler Erregbarkeit, Glaukom, Katarakt, bakteriellen Infektionen sowie in einer anti-infektiösen Therapie, zur Steigerung der Lernfähigkeit und
- 25 Aufmerksamkeit.
11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei es sich bei Diabetes um Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie handelt.
- 30 12. Verwendung nach Anspruch 10, wobei es sich bei Herz-Kreislauf-erkrankungen um kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz und Arteriosklerose handelt.
- 35

- 5 13. Verwendung nach Anspruch 10, wobei es sich bei
Nierenerkrankungen um Glomerulosklerose, Nephrosklerose,
Nephritis, Nephropathie und Störung der Elektrolytausscheidung
handelt.
- 10 14. Verwendung nach Anspruch 10, wobei es sich bei Fibrosen und
entzündlichen Prozessen um Leberzirrhose, Lungenfibrose,
fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus
Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermis,
zystische Fibrose, Narbenbildung und Morbus Alzheimer handelt.
- 15 15. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß
Anspruch 1-5 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate,
Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 20 16. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung gemäß
Anspruch 1-5 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate,
Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen,
25 und
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren
Arzneimittelwirkstoffs.
- 30
- 35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/010398

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C251/86

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	S. N. PANDEYA ET AL.: "Design of semicarbazones and their bio-isosteric analogues as potential anticonvulsants" PHARMAZIE, vol. 56, no. 2, 2001, pages 121-4, XP001205216 tables	1,2, 6-10,15
X	WO 01/70213 A (INFLUX, INC., USA) 27 September 2001 (2001-09-27) cited in the application page 53, line 8 - page 54, line 2; claims 28-31	1,6-10, 15,16
X	EP 0 294 258 A (LABORATOIRES MERAM, FR.) 7 December 1988 (1988-12-07) claims 1,4	1,2, 6-10,15
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 February 2005

Date of mailing of the international search report

24/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/010398

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/070464 A (ARPIDA AG; BURRI, KASPAR; HOFFNER, JOHANNES; ISLAM, KHALID; MUKHIJA, S) 12 September 2002 (2002-09-12) cited in the application page 1, line 5 - line 8; claims 1,8	1,6-10, 15
X	DATABASE CHEMCATS 'ONLINE! CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002316513 retrieved from STN Order Numbers: CHS 0241411, CHS 0255763 & "ChemStar Product List" 24 April 2003 (2003-04-24), CHEMSTAR, LTD , MOSCOW, 125167, RU	1-3
X	DATABASE CHEMCATS 'ONLINE! CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002316514 retrieved from STN order numbers: NS55507, NS51721, NS48685, NS27015, NS27010, NS17515 & "Explore Library Collection" 14 May 2001 (2001-05-14), NANOSYN COMBINATORIAL SYNTHESIS INC. , MOUNTAIN VIEW, CA, 94043-2213, US	1-3
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LI, LAI-ZHONG ET AL: "Synthesis and characterization of substituted benzaldehyde-N-aryloxyacetyl hydrazone compounds as herbicides" XP002316515 retrieved from STN Database accession no. 2000:634749 abstract & YOUJI HUAXUE, vol. 20, no. 4, 2000, pages 574-76,	1,2
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ROYER, RENE ET AL: "Thymol. VII. Synthesis and reactions of 4-methylthymol" XP002316516 retrieved from STN Database accession no. 1958:10976 abstract & BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, 1957, pages 304-10,	1

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/010398

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KIDWAI, MAZAAHIR ET AL: "Microwave assisted synthesis of new fungicidal pyrazoles" XP002316517 retrieved from STN Database accession no. 2000:780229 abstract & INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 39B, no. 6, 2000, pages 458-61,</p>	1,2
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ISSA, R. M. ET AL: "Synthesis and characterization of new Cu(II) complexes derived from benzilic and mandelic hydrazones" XP002316518 retrieved from STN Database accession no. 2001:445125 abstract & SYNTHESIS AND REACTIVITY IN INORGANIC AND METAL-ORGANIC CHEMISTRY, vol. 31, no. 1, 2001, pages 95-105,</p>	1-3
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ISSA, Y. M. ET AL: "Synthesis and characterization of Cu(II) complexes with new mandelic hydrazones" XP002316519 retrieved from STN Database accession no. 1999:124110 abstract & SYNTHESIS AND REACTIVITY IN INORGANIC AND METAL-ORGANIC CHEMISTRY, vol. 29, no. 1, 1999, pages 53-71,</p>	1,2
X	<p>DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FÖRDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; XP002316520 Database accession no. BNR 3365109 abstract & BALTAZZI; DELAVIGNE: C. R. HEBD. SEANCES ACAD. SCI., 124, 1955, page 633,</p>	1,2

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/010398

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FÖRDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; XP002316521 Database accession no. BRN 2381518 abstract & D. HUNTER; D. G. NEILSON: J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS 1, 1985, pages 1081-86, -----</p>	1,2
X	<p>DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FÖRDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; XP002316522 Database accession no. BRN 3324432 abstract & SAH, KAO: SCI. REP. NAT. TSING HUA UNIV. SER. A, A 3, 1936, pages 525-7, -----</p>	1,2
A	<p>WO 00/62781 A (LANG, FLORIAN; WALDEGGER, SIEGFRIED; WAGNER, CARSTEN; BROEER, STEFAN;) 26 October 2000 (2000-10-26) cited in the application -----</p>	
A	<p>WO 02/17893 A (LANG, FLORIAN; COHEN, PHILIP; FRIEDRICH, BJOERN) 7 March 2002 (2002-03-07) -----</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/010398

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0170213	A	27-09-2001	AU 5696501 A	03-10-2001
			EP 1296688 A2	02-04-2003
			JP 2003527417 T	16-09-2003
			WO 0170213 A2	27-09-2001
			US 2003225126 A1	04-12-2003
EP 0294258	A	07-12-1988	FR 2615188 A1	18-11-1988
			AU 1613488 A	17-11-1988
			CN 88102858 A	14-12-1988
			DK 265788 A	15-11-1988
			EP 0294258 A1	07-12-1988
			FI 882267 A	15-11-1988
			JP 1063561 A	09-03-1989
			MA 21273 A1	31-12-1988
			NO 882030 A	15-11-1988
			NZ 224617 A	26-02-1991
			OA 8734 A	31-03-1989
			SU 1672929 A3	23-08-1991
			ZA 8803301 A	14-11-1988
WO 02070464	A	12-09-2002	WO 02070464 A2	12-09-2002
			EP 1404644 A2	07-04-2004
			JP 2004525118 T	19-08-2004
			US 2004110963 A1	10-06-2004
WO 0062781	A	26-10-2000	DE 19917990 A1	02-11-2000
			AU 4297200 A	02-11-2000
			BR 0009914 A	08-01-2002
			CA 2369078 A1	26-10-2000
			CN 1351496 T	29-05-2002
			CZ 20013778 A3	12-06-2002
			WO 0062781 A1	26-10-2000
			EP 1171131 A1	16-01-2002
			HU 0200819 A2	29-07-2002
			JP 2002542196 T	10-12-2002
			NO 20015054 A	14-12-2001
			PL 352547 A1	25-08-2003
			SK 14972001 A3	04-06-2002
			ZA 200108610 A	02-01-2002
WO 0217893	A	07-03-2002	DE 10042137 A1	14-03-2002
			AU 8403801 A	13-03-2002
			CA 2419472 A1	26-02-2003
			CN 1466456 T	07-01-2004
			WO 0217893 A2	07-03-2002
			EP 1313476 A2	28-05-2003
			HU 0302938 A2	29-12-2003
			JP 2004507493 T	11-03-2004
			PL 359714 A1	06-09-2004
			US 2004038882 A1	26-02-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010398

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C251/86

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	S. N. PANDEYA ET AL.: "Design of semicarbazones and their bio-isosteric analogues as potential anticonvulsants" PHARMAZIE, Bd. 56, Nr. 2, 2001, Seiten 121-4, XP001205216 Tabellen	1,2, 6-10,15
X	WO 01/70213 A (INFLUX, INC., USA) 27. September 2001 (2001-09-27) in der Anmeldung erwähnt Seite 53, Zeile 8 - Seite 54, Zeile 2; Ansprüche 28-31	1,6-10, 15,16
X	EP 0 294 258 A (LABORATOIRES MERAM, FR.) 7. Dezember 1988 (1988-12-07) Ansprüche 1,4	1,2, 6-10,15
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Februar 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24/02/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seufert, G

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/070464 A (ARPIDA AG; BURRI, KASPAR; HOFFNER, JOHANNES; ISLAM, KHALID; MUKHIJA, S) 12. September 2002 (2002-09-12) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 5 – Zeile 8; Ansprüche 1,8	1,6-10, 15
X	DATABASE CHEMCATS 'ONLINE! CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002316513 gefunden im STN Order Numbers: CHS 0241411, CHS 0255763 & "ChemStar Product List" 24. April 2003 (2003-04-24), CHEMSTAR, LTD, MOSCOW, 125167, RU	1-3
X	DATABASE CHEMCATS 'ONLINE! CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002316514 gefunden im STN order numbers: NS55507, NS51721, NS48685, NS27015, NS27010, NS17515 & "Explore Library Collection" 14. Mai 2001 (2001-05-14), NANOSYN COMBINATORIAL SYNTHESIS INC., MOUNTAIN VIEW, CA, 94043-2213, US	1-3
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LI, LAI-ZHONG ET AL: "Synthesis and characterization of substituted benzaldehyde-N-aryloxyacetyl hydrazone compounds as herbicides" XP002316515 gefunden im STN Database accession no. 2000:634749 Zusammenfassung & YOUJI HUAXUE, Bd. 20, Nr. 4, 2000, Seiten 574-76,	1,2
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ROYER, RENE ET AL: "Thymol. VII. Synthesis and reactions of 4-methylthymol" XP002316516 gefunden im STN Database accession no. 1958:10976 Zusammenfassung & BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, 1957, Seiten 304-10,	1

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KIDWAI, MAZAAHIR ET AL: "Microwave assisted synthesis of new fungicidal pyrazoles" XP002316517 gefunden im STN Database accession no. 2000:780229 Zusammenfassung & INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 39B, Nr. 6, 2000, Seiten 458-61,</p>	1,2
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ISSA, R. M. ET AL: "Synthesis and characterization of new Cu(II) complexes derived from benzilic and mandelic hydrazones" XP002316518 gefunden im STN Database accession no. 2001:445125 Zusammenfassung & SYNTHESIS AND REACTIVITY IN INORGANIC AND METAL-ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 31, Nr. 1, 2001, Seiten 95-105,</p>	1-3
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ISSA, Y. M. ET AL: "Synthesis and characterization of Cu(II) complexes with new mandelic hydrazones" XP002316519 gefunden im STN Database accession no. 1999:124110 Zusammenfassung & SYNTHESIS AND REACTIVITY IN INORGANIC AND METAL-ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 29, Nr. 1, 1999, Seiten 53-71,</p>	1,2
X	<p>DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FÖRDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; XP002316520 Database accession no. BNR 3365109 Zusammenfassung & BALTAZZI; DELAVIGNE: C. R. HEBD. SEANCES ACAD. SCI., 124, 1955, Seite 633,</p>	1,2

-/-

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FÖRDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; XP002316521 Database accession no. BRN 2381518 Zusammenfassung & D. HUNTER; D. G. NEILSON: J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS 1, 1985, Seiten 1081-86, -----</p>	1,2
X	<p>DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FÖRDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; XP002316522 Database accession no. BRN 3324432 Zusammenfassung & SAH, KAO: SCI. REP. NAT. TSING HUA UNIV. SER. A, A 3, 1936, Seiten 525-7, -----</p>	1,2
A	<p>WO 00/62781 A (LANG, FLORIAN; WALDEGGER, SIEGFRIED; WAGNER, CARSTEN; BROEER, STEFAN;) 26. Oktober 2000 (2000-10-26) in der Anmeldung erwähnt -----</p>	
A	<p>WO 02/17893 A (LANG, FLORIAN; COHEN, PHILIP; FRIEDRICH, BJOERN) 7. März 2002 (2002-03-07) -----</p>	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT I

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010398

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0170213	A	27-09-2001	AU	5696501 A	03-10-2001
			EP	1296688 A2	02-04-2003
			JP	2003527417 T	16-09-2003
			WO	0170213 A2	27-09-2001
			US	2003225126 A1	04-12-2003
EP 0294258	A	07-12-1988	FR	2615188 A1	18-11-1988
			AU	1613488 A	17-11-1988
			CN	88102858 A	14-12-1988
			DK	265788 A	15-11-1988
			EP	0294258 A1	07-12-1988
			FI	882267 A	15-11-1988
			JP	1063561 A	09-03-1989
			MA	21273 A1	31-12-1988
			NO	882030 A	15-11-1988
			NZ	224617 A	26-02-1991
			OA	8734 A	31-03-1989
			SU	1672929 A3	23-08-1991
			ZA	8803301 A	14-11-1988
WO 02070464	A	12-09-2002	WO	02070464 A2	12-09-2002
			EP	1404644 A2	07-04-2004
			JP	2004525118 T	19-08-2004
			US	2004110963 A1	10-06-2004
WO 0062781	A	26-10-2000	DE	19917990 A1	02-11-2000
			AU	4297200 A	02-11-2000
			BR	0009914 A	08-01-2002
			CA	2369078 A1	26-10-2000
			CN	1351496 T	29-05-2002
			CZ	20013778 A3	12-06-2002
			WO	0062781 A1	26-10-2000
			EP	1171131 A1	16-01-2002
			HU	0200819 A2	29-07-2002
			JP	2002542196 T	10-12-2002
			NO	20015054 A	14-12-2001
			PL	352547 A1	25-08-2003
			SK	14972001 A3	04-06-2002
			ZA	200108610 A	02-01-2002
WO 0217893	A	07-03-2002	DE	10042137 A1	14-03-2002
			AU	8403801 A	13-03-2002
			CA	2419472 A1	26-02-2003
			CN	1466456 T	07-01-2004
			WO	0217893 A2	07-03-2002
			EP	1313476 A2	28-05-2003
			HU	0302938 A2	29-12-2003
			JP	2004507493 T	11-03-2004
			PL	359714 A1	06-09-2004
			US	2004038882 A1	26-02-2004